

## **Doktori értekezés tézisei**

### **Kondenzált azoloikat eredményező új gyűrűzárások**

Filák László

Témavezető: Dr. Riedl Zsuzsanna  
Tudományos tanácsadó, az MTA Doktora

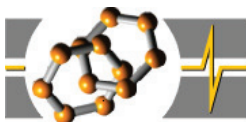
**Eötvös Loránd Tudományegyetem**  
**Természettudományi Kar**

**Kémia Doktori Iskola**

Szintetikus kémia, anyagtudomány, biomolekuláris kémia doktori program

Doktori Iskola vezetője: Dr. Inzelt György

Doktori program vezetője: Dr. Horváth István Tamás



MTA Kémiai Kutatóközpont  
Biomolekuláris Kémiai Intézet

2009

## 1. Bevezetés, célkitűzések

Kutatócsoportunkban régóta foglalkoznak heterociklusokkal kondenzált azolok előállításával. E kutatások során már számos pirazol- és triazol-vegyületet szintetizáltak. Doktori munkám során vizsgálataink három területre terjedtek ki:

- Egyrészt célul tűztük ki új, izokinolinnal lineárisan kondenzált [1,2,4]-triazolok szintézisét, különbözően szubsztituált 2,3-diamino-izokinolíniumsókból kiindulva. Kutatásaink során egy érdekes átrendeződést észleltünk, melynek mechanizmusát tisztázni kívántuk.
- Korábban sikerült egy új, termikus ciklizációt kidolgozni pirazolgyűrű kiépítésére. Célul tűztük ki, hogy több gyűrűrendszerre is kiterjesztjük ezeket a vizsgálatokat, valamint a reakció mechanizmusát feltárjuk.
- A doktori munkám harmadik részében benzotriazolokból kiinduló átalakítások szerepelnek. E származékokból is sikerrel állítottunk elő kondenzált pirazol-vegyületeket, valamint speciális reakciókörülmények közt váratlan gyűrűbővülést tapasztaltunk.

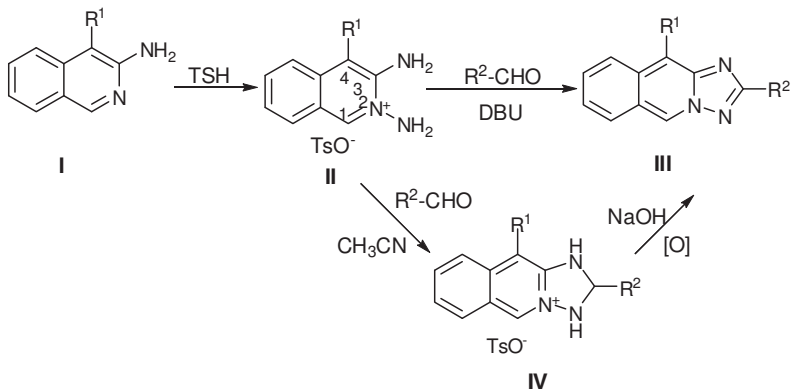
## 2. Vizsgálati módszerek

A szintetikus munka során preparatív szerves kémiai módszereket alkalmaztunk. A reakciók követésére, az anyagok tisztaságának ellenőrzésére vékonyréteg-kromatográfiát használtunk. Az előállított vegyületek tisztítását oszlopkromatográfia és kristályosítás segítségével oldottuk meg. A szintetizált anyagok szerkezetigazolására modern spektroszkópai módszereket ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR, kétdimenziós NMR, IR és tömegspektroszkópia), valamint klasszikus módszert (elemanalízis) is alkalmaztunk. Az új származékokat minden esetben olvadáspontjukkal is jellemeztük.

### 3. Új tudományos eredmények

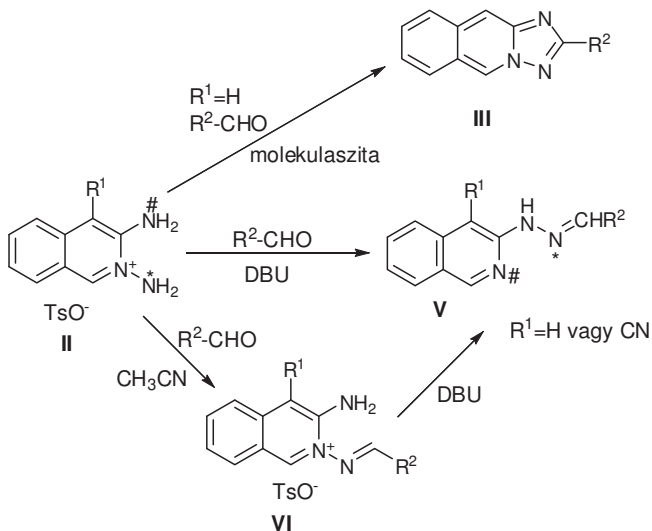
#### 3.1 Izokinolinnal lineárisan kondenzált s-triazolok szintézise

**3.1.1** Irodalmi eljárást felhasználva 3-aminoizokinolinok (**I**) ( $R^1 = \text{H, Me, Et, benzil, CN}$ ) nagy tételű szintézisét oldottuk meg. E vegyületekből TSH reagens segítségével 2,3-diaminoizokinolíniumsókat (**II**) állítottunk elő. Új, [1,2,4]triazolo[1,5-*b*]izokinolinokat (**III**) nyertünk 4-Me, 4-Et, 4-benzil csoporttal rendelkező *N*-amino származékokból (**II**) kiindulva különböző aromás és alifás aldehidekkel, bázikus körülmények között. Számos esetben sikerült izolálni a gyűrűzárás egy közti-termékét, a (**IV**) dihidro-triazóliumsót, amely bázis hatására levegőn a végtermékké (**III**) oxidálódott.



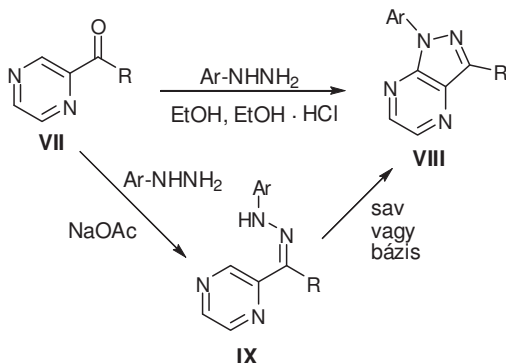
**3.1.2** A 4-es helyzetben hidrogén, vagy elektron-szívó (ciano) szubsztituenssel rendelkező diamino sóból (**II**,  $R^1 = \text{H}$  vagy  $\text{CN}$ ) aldehidekkel, bázikus körülmények között nem triazolképződést tapasztaltunk, hanem váratlanul izokinolil-hidrazonokhoz (**V**) jutottunk. A termék szerkezetét egy esetben röntgendiffrakciós vizsgálatokkal is alátámasztottuk. Az átalakulás mechanizmusát  $^{15}\text{N}$  izotópos jelölés segítségével vizsgáltuk, melynek során az *N*-aminocsoport (\*) és a 3-as helyzetű aminocsoport (#) nitrogénatomjait jelöltük két független kísérletben. A beépített izotópok helyzetét  $^1\text{H}\text{-}^{15}\text{N}$  HSQC és direkt  $^{15}\text{N}$  NMR mérésekkel meghatároztuk és megállapítottuk, hogy Dimroth-átrendeződés játszódott le: az izokinolingyűrű nukleofil hatására történő felnyílása, majd újrazáródása eredményeként hidrazon-származékok (**V**) keletkeztek. Sikerült izolálnunk a folyamat egy közti-termékét

(VI), amelyből bázis hatására ugyanaz a hidrazon végtermék (V) keletkezett mint amikor diaminosóból indultunk ki. Lineárisan kondenzált triazolok (III) 4-es helyzetben szubsztituátlan *N*-amino-vegyületből ( $R^1=H$ ) is előállíthatók voltak oly módon, hogy molekulaszita használatával kizártuk a reakcióból a nukleofilként szereplő vizet, és ezzel megakadályoztuk a Dimroth-átrendeződés végbemenetelét.

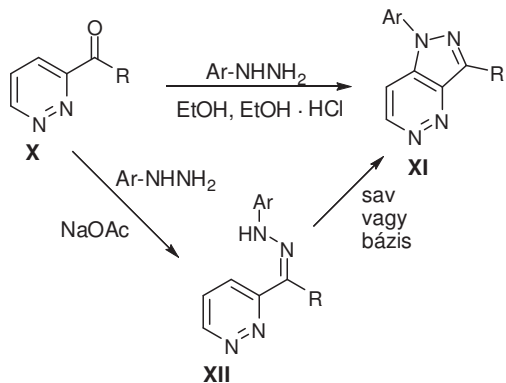


### 3.2 Kondenzált pirazolokhoz vezető gyűrűzárások

**3.2.1** Pirazinil-ketonokból (VII) kiindulva arilhidrazinokkal kondenzált pirazolokat (VIII) állítottunk elő savas közegben. A kísérleti adatok alapján megállapítottuk, hogy a folyamat hidrazon (IX) képződésén keresztül játszódik le. Az izolált hidrazonból (IX) mind savas, mind bázikus körülmények közt végbement a ciklizáció.



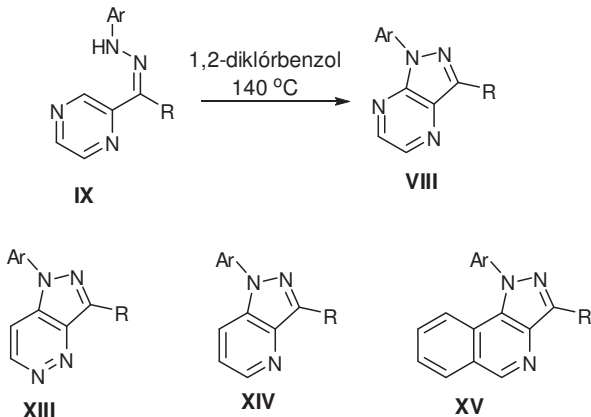
**3.2.2** A gyűrűzárást piridazin-származékokra is kiterjesztettük. Ezekben az esetekben piridazinnal kondenzált pirazolokat (XI) nyertünk ketonokból (X) kiindulva savas, hidrazonból (XII) pedig savas és bázikus körülmények közt is.



Metil szubsztituált ( $\text{R}=\text{Me}$ ) ketonból ill. hidrazonból egyik körülmény alkalmazása mellett sem keletkezett a gyűrűzárt termék.

**3.2.3** A pirazolképződés mechanizmusának vizsgálata során felmerült, hogy a gyűrűzárás periciklusos úton is végbemehet a hidrazon nitrogénatomjának magános elektronpárja és két kettőskötés részvételével. E lehetőséget kísérletileg is alátámasztottuk: pirazinil-keton-hidrazont (IX) semleges közegben (1,2-diklórbenzolban), magasabb hőmérsékleten pirazollá (VIII) alakítottunk. Ezzel a módszerrel lehetségessé vált olyan származékok szintézise is melyek sav- ill. báziskatalízis hatására nem képződtek. Sikerrel állítottunk elő piridinnel

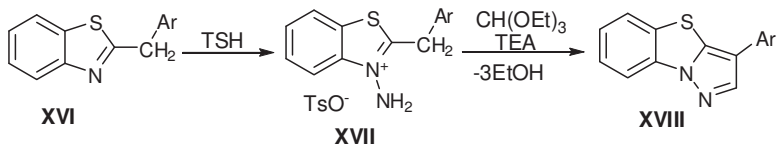
(**XIV**) és izokinolinnal (**XV**) kondenzált pirazolt, illetve olyan pirazolo-piridazint (**XIII**) is, melyben az R csoport metil szubsztituens.



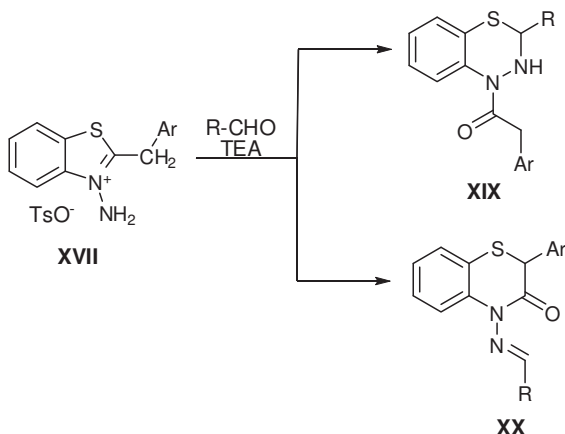
Elméleti számítások kimutatták, hogy a reakció semleges és savas közegben periciklusos, bázis jelenlétében pedig pszeudo-periciklusos úton megy végbe. A reakciókörülmények változtatásával tehát befolyásolható volt, hogy a gyűrűzárás milyen mechanizmussal játszódjon le.

### 3.3 N-amino-benzotiazolok szintézise és továbbalakítása

**3.3.1** Együttműködés keretében végzett kutatások során 2-es helyzetben benzilcsoporttal szubsztituált benzotiazolokat (**XVI**) TSH reagens segítségével *N*-amináltunk, majd a képződött tozilát sókat (**XVII**) bázikus közegben (triethylamin, TEA), trietil-ortoformiáttal továbbalakítottuk. A reakció során kondenzációt követően 1,5-elektrociklizáció ment végbe, és gyűrűzárt termékek: pirazollal kondenzált benzotiazolok (**XVIII**) keletkeztek.



**3.3.2** Az *N*-amino sók (**XVII**) további reakciókészségét vizsgáltuk, amikor e vegyületeket aromás és alifás aldehidekkel reagáltattuk trietilamin (TEA) jelenlétében. Kísérleteinkben amidens viselkedést tapasztaltunk: butiraldehiddel benzotiadiazin (**XIX**) képződött, aromás aldehidekkel pedig benzotiazinokhoz (**XX**) jutottunk, azaz mindkét esetben gyűrűbővülés ment végbe.



Ezt a folyamatot úgy értelmeztük, hogy az ötagú tiazolgyűrű egy hidroxidion támadását követően felnyílik. Így egy olyan intermedierhez jutunk, melyben a kénatom két különböző kettőskötésű szénatomot támadhat meg, ennek következtében két termék (**XIX**, **XX**) keletkezhet.

#### 4. Az értekezés témájához kapcsolódó publikációk

Közlemények:

1. L. Filák, Zs. Riedl, O. Egyed, M. Czugler, C. N. Hoang, J. G. Schantl, Gy. Hajós: A New Synthesis of the Linearly Fused [1,2,4]Triazolo[1,5-*b*]isoquinoline Ring. Observation of an Unexpected Dimroth Rearrangement. *Tetrahedron*, **64**, 1101-1113 (2008).
2. L. Filák, T. A. Rokob, Gy. Á. Vaskó, O. Egyed, Á. Gömöry, Zs. Riedl, Gy. Hajós: A New Cyclization to Fused Pyrazoles Tunable for Pericyclic Route: An Experimental and Theoretical Study. *J. Org. Chem.*, **73**, 3900-3906 (2008).

3. B. Tekiner-Gulbas, L. Filák, Gy. Á. Vaskó, O. Egyed, I. Yalcin, E. Aki-Sener, Zs. Riedl, Gy. Hajós: Synthesis of Novel Pyrazolo[5,1-b][1,3]benzothiazoles: A New Pericyclic Pathway. *Heterocycles*, **75**, 2005-2012 (2008).

Előadások:

1. Filák László, Riedl Zsuzsanna, Hajós György: Kondenzált pirazolokhoz vezető új gyűrűzárások, *MTA Heterociklusos Kémiai Munkabizottság, Balatonszemes, 2004 május 20-21.*
2. Filák László, Hajós György, Riedl Zsuzsanna: Kondenzált pirazolokhoz vezető új gyűrűzárások, *Vegyészkonferencia, Hajdúszoboszló, 2005. június 28-30.*
3. Filák László, Riedl Zsuzsanna, Hajós György, Egyed Orsolya: Új, izokinolinnal kondenzált heterociklusokhoz vezető átalakítások, *MTA Kutatóközponti Tudományos Napok, 2006. május 19.*
4. Zsuzsanna Riedl, László Filák, Orsolya Egyed, György Hajós: Transformations affording new fused isoquinolines, *XXII European Colloquium on Heterocyclic Chemistry, Bari, Olaszország, 2006 szeptember 2-6.*
5. Filák László, Riedl Zsuzsanna, Hajós György, Vaskó Ágnes Gyöngyvér, Betül Tekiner Gulbas: Gyűrűzárások 3-amino-benzotiazol származékokkal, *X. MTA KK Doktori Iskola, Mátrafüred, 2007. április 18-20.*
6. Filák László, Riedl Zsuzsanna, Hajós György, Egyed Orsolya: Új, izokinolinnal kondenzált heterociklusokhoz vezető átalakítások, *Vegyészkonferencia, Sopron, 2007.május 29- június 1.*
7. Filák László, Riedl Zsuzsanna, Hajós György, Egyed Orsolya: A new Dimroth-rearrangement with isoquinolinium salts, *Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry, Tihany, 2007 június 10-13.*



8. Filák László, Riedl Zsuzsanna, Hajós György, Egyed Orsolya: Egy érdekes új Dimroth-átrendeződés mechanizmusának tisztázása, *MTA Heterociklusos Kémiai Munkabizottság, Balatonszemes, 2007 szeptember 12-14.*
9. Filák László, Hajós György, Riedl Zsuzsanna, Egyed Orsolya: Nitrozálási reakciókészség összehasonlítása 1,2-diamino-piridíniumsók és benzológjaik körében, *MKE vegyészkonferencia, Hajdusoboszló, 2008 június 19-21.*